

¿Es efectivo el uso de profilaxis antibiótica en pacientes con reflujo vesicoureteral para la prevención de pielonefritis y de cicatrices?

Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121(6):e1489-e1494.

Análisis crítico: **Mar Espino Hernández, Ágata Vázquez Reverter**
Área de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcón, Madrid

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado.
- Seguimiento durante cuatro años. Sólo se realiza intervención terapéutica durante los dos primeros años del estudio: tratamiento profiláctico a uno de los grupos. Durante los dos años siguientes ninguno de los grupos recibe tratamiento profiláctico.

■ Asignación

- Se realiza la aleatorización en el centro coordinador.
- Grupos balanceados en cuanto a edad, grado de reflujo vesicoureteral y sexo.

■ Enmascaramiento

- No se realiza enmascaramiento de evaluadores ni pacientes. Se realiza enmascaramiento de los radiólogos.

■ Ámbito

- Siete unidades pediátricas hospitalarias en el norte de Italia.

■ Pacientes

- Pacientes entre un día y 30 meses con reflujo vesicoureteral grados II, III o IV, mono o bilateral, diagnosticados a raíz del primer episodio de pielonefritis aguda (se define pielonefritis aguda como un episodio de fiebre –temperatura rectal mayor a 38,5 °C– de origen desconocido, urinoanálisis positivo –presencia de leucocitos y bacterias– y urocultivo positivo (>10⁶ ufc/ml) de un mismo germen en dos muestras recogidas mediante técnica limpia o cateterismo en caso de paciente séptico. Fueron excluidos los pacientes con episodios anteriores de pielonefritis, con reflujo vesicoureteral grado I y V (estos últimos por la elevada prevalencia

de displasia renal) y pacientes con recurrencia de pielonefritis aguda antes de la realización del primer estudio con captación de ácido Dimercaptosuccínico (DMSA) si el resultado resultó positivo. Se incluyeron 50 pacientes en cada grupo.

■ Intervenciones



Se forman dos grupos de 50 pacientes cada uno. Uno de los grupos recibió profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol o nitrofurantoina en los pacientes con intolerancia a trimetoprim-sulfametoxazol o menores de seis meses (este último no se usó en ningún paciente). El segundo grupo no recibió profilaxis. Se realizó ecografía renal y Cistouretrografía Miccional (CUMS) a los dos años de seguimiento, gammagrafía con DMSA a los dos años de seguimiento si la gammagrafía inicial era anormal, si el paciente presentó una recurrencia y si había una ecografía anormal, y CUMS a los cuatro años si había reflujo vesicoureteral persistente.

■ Variables de resultado

Objetivo primario: valorar la recurrencia de pielonefritis aguda en cada uno de los grupos. **Objetivo secundario:** valorar la progresión del daño renal definido como la aparición de nuevas cicatrices o empeoramiento del nivel de captación en el DMSA.

■ Tamaño muestral



Tamaño muestral calculado para detectar una diferencia en la incidencia de pielonefritis del 30% con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%. El resultado es de 48 pacientes por grupo. Análisis por intención de tratar.

■ Promoción

No se especifica.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS¹³

No hay diferencias apreciables entre los dos grupos de pacientes. Seis pacientes del grupo experimental no tomaron la profilaxis y cuatro pacientes del grupo control tomaron profilaxis antibiótica.

Variable principal	Grupo experimental profilaxis (n = 50)	Grupo control No profilaxis (n = 50)
Recurrencia PNA en los dos primeros años	18 (36%)	15 (30%)
RAR (%) (IC 95%)	-6,0% (-24 a 12%)	
RRR (%) (IC 95%)	-20% (-111 a 32%)	
NNT (IC 95%)	NNTH 17 (NNTH 5 a ∞ a NNTB 9)*	
Variables secundarias	Grupo experimental profilaxis (n = 50)	Grupo control No profilaxis (n = 50)
Presencia de cicatrices renales al final de los dos primeros años de seguimiento (14)	22 (44%)	18 (36%)
RAR (%) (IC 95%)	-8,0% (-27 a 11%)	
RRR (%) (IC 95%)	-22% (-98 a 25%)	
NNT (IC 95%)	NNTH 13 (NNTH 4 a ∞ a NNTB 9%)*	
Persistencia del RVU a los dos años de seguimiento	31 (62%)	40 (80%)
RAR (%) (IC 95%)	18% (0,6 a 35%)	
RRR (%) (IC95%)	23% (0 a 40%)	
NNT (IC 95%)	6 (3 a 177)	
Persistencia del RVU a los cuatro años de seguimiento	26 (52%)	25 (50%)
RAR (%) (IC 95%)	-2% (-22 a 18%)	
RRR (%) (IC95%)	-4% (-53 a 29%)	
NNT (IC 95%)	NNTH 50 (NNTH 5 a ∞ a NNTB 6)	

* Ver nota metodológica: intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). Nefrología 2006;26(5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

Variables secundarias

La persistencia de reflujo vesicoureteral a los dos años de seguimiento en el grupo experimental fue del 80%, y en el grupo control del 62% ($p = 0,05$). La persistencia de reflujo a los cuatro años de seguimiento fue del 52% en el grupo experimental y del 50% en el grupo control ($p = 0,8$).

Efectos secundarios

No se observaron efectos secundarios.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La profilaxis antibiótica continua no es efectiva para reducir la tasa de infección urinaria y la incidencia de daño renal. La progresión del daño renal parece más relacionada con la presencia de reflujo vesicoureteral y su grado. Un diagnóstico precoz de los episodios y un inicio del tratamiento rápido sigue constituyendo el pilar del manejo correcto de la pielonefritis aguda, y debe enfatizarse en las guías de práctica clínica.

■ COMENTARIOS

El diseño del estudio es correcto: prospectivo y aleatorizado para un seguimiento de dos años. Posteriormente, se mantiene el seguimiento dos años más sin que haya intervención terapéutica adicional, lo que presenta un gran valor epidemiológico dadas las escasas referencias que se encuentran en la bibliografía en relación con la incidencia de nuevas pielonefritis y la evolución del reflujo vesicoureteral. El diagnóstico de pielonefritis no está correctamente documentado de acuerdo con el patrón oro actual, la gammagrafía renal en fase aguda, ya que según los criterios diagnósticos de pielonefritis algunos casos podrían ser episodios de infección urinaria febril sin afectación parenquimatosa.¹ En ausencia de esta prueba tampoco se incluyen otros parámetros utilizados tradicionalmente para sospechar una afectación renal como elevación de los reactantes de fase aguda; incluso el punto de corte de temperatura no es muy elevado: 38,5 °C. A pesar de ello, si bien no podemos concluir datos sobre afectación parenquimatosa, sí se pueden concluir sobre infecciones urinarias febriles. Respecto a la recogida de la muestra de orina, no definen «recogida limpia», lo que incluso podría hacer dudar de la técnica utilizada. No se menciona qué tratamiento siguen estos pacientes hasta la inclusión en el estudio que se realiza dos meses después del episodio agudo, cuando se practica la CUMS.

Llama la atención el alto riesgo de recurrencia en niños con reflujo vesicoureteral sin profilaxis. Si bien es cierto que en algún momento en la literatura se habló de recurrencia de un 50%, esa cifra no parece muy adecuada a los datos actuales. Por otro lado, la incidencia de nuevas cicatrices, una variable clínica más importante que la recurrencia, no constituye la variable de resultado principal del ensayo: el ensayo carece de potencia estadística para detectar diferencias significativas entre los dos grupos.^{2,3}

La realización de la gammagrafía renal para diagnosticar cicatrices a los seis meses se está poniendo en duda y, de hecho, el que se incluyan pacientes con contorno definido podría deberse a que, en realidad, se trata de afectación aguda residual.¹ Los episodios de recidiva de infección urinaria se realizan por sedimento y urocultivo, no se especifica el método de recogida y, a diferencia del primer episodio, tampoco se aclara si recogen uno o dos, no hay reactantes de fase aguda y tampoco hay gammagrafía en fase aguda.

El tiempo global de seguimiento de cuatro años proporciona una mayor solidez a los resultados con respecto a estudios similares previos.³ La valoración de nuevas cicatrices o evolución de las antiguas se realiza de forma adecuada. Parece importante señalar que la tasa de resolución del reflujo vesicoureteral tiene una evolución más favorable en los pacientes tratados con profilaxis nocturna. El papel que los autores atribuyen al reflujo vesicoureteral en el empeoramiento o aparición de nuevas cicatrices renales es más una suposición que un resultado del presente ensayo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kuang-Yen L, Nan Tsing C Mei-Ju C, et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2003;18:362-5.
2. Jodal U, Smellie J, Lax H, Hoyer P. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:785-92.
3. Garín EH, Olavarria F, García Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El presente ensayo apoya la tendencia actual que sugiere que la profilaxis de la infección urinaria no previene las infecciones urinarias febriles ni las cicatrices renales en pacientes con reflujo vesicoureteral grado II a IV en un período de dos años. Además, demuestra que pasado este período de dos años la incidencia de infección urinaria febril es muy baja y el pronóstico es muy bueno, independientemente de la evolución del reflujo vesicoureteral.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología pediátrica.

Tema: Reflujo vesicoureteral.

Palabras clave: Reflujo vesicoureteral. Profilaxis antibiótica nocturna. Cicatrices renales. Recidiva de pielonefritis.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)